

万古霉素联合多黏菌素B用药对肾小管上皮细胞的作用

杜海燕¹, 卢静², 王基平², 谭莉¹, 刘文芳¹, 石秀锦¹, 林佰弟¹, 赵莉敏³, 庄笑梅⁴, 韩美灵^{2*}, 林阳^{1*}

1. 首都医科大学附属北京安贞医院 药事部, 北京 100029; 2. 莫纳什大学微生物学系生物医学发现研究所, 克雷顿, 维多利亚 3800, 澳大利亚; 3. 首都医科大学附属北京安贞医院北京市心肺血管疾病研究所, 北京 100029; 4. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850

【摘要】目的 研究万古霉素和多黏菌素B联合用药对肾小管上皮细胞(HK2)活力的影响。**方法** 搭建并验证多黏菌素B的人体生理药代动力学(PBPK)模型。基于模型预测万古霉素、多黏菌素B在人体肾脏、肾小管中的组织分布特征。四唑氮氢氧化物法(XTT)检测万古霉素低剂量组(0.5 mg/mL)、万古霉素高剂量组(2.0 mg/mL)、多黏菌素组(50 mg/mL)、万古霉素低剂量+多黏菌素组、万古霉素高剂量+多黏菌素组分别对HK2细胞活力及细胞线粒体超氧化物生成的影响。**结果** 建立并验证多黏菌素B PBPK模型, 建立及验证的模型所预测的PK参数值与实测PK参数比值均在0.8~1.2之间。预测多黏菌素B静脉滴注给药后肾脏和肾小管浓度均高于血浆浓度, 肾小管药物浓度约为血浆的10倍。肾脏、肾小管药物达峰时间明显滞后, 其中肾小管浓度达峰时间为5.3 h, 浓度高于50 µg/mL的持续时间为8.5 h。细胞活力实验结果显示, 8和24 h后万古霉素低剂量组、万古霉素高剂量组、多黏菌素B组、万古霉素低剂量+多黏菌素B组、万古霉素高剂量+多黏菌素B组细胞增殖抑制率分别为1.73%、4.77%、10.34%、10.54%和11.76%及1.95%、7.46%、11.27%、11.55%和16.49%。其中, 只有万古霉素高剂量+多黏菌素B组的HK2细胞8 h后产生有统计学意义的线粒体超氧化物。**结论** 万古霉素与多黏菌素B的联合使用可增加肾小管毒性, 特别是高剂量万古霉素合用多黏菌素B促使细胞产生线粒体超氧化物。

【关键词】 生理药代动力学模型; 万古霉素; 多黏菌素B; 组织分布; 肾毒性

【中图分类号】 R969.1; R978.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2021)01-0039-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.009

Effect of vancomycin combined with polymyxin B on the viability of renal tubular epithelial cells

DU Hai-yan¹, LU Jing², WANG Ji-ping², TAN Li¹, LIU Wen-fang¹, SHI Xiu-jin¹, LIN Bai-di¹, ZHAO Li-min³, ZHUANG Xiao-mei⁴, HAN Mei-Ling^{2*}, LIN Yang^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Biomedicine Discovery Institute, Department of Microbiology, Monash University, Clayton VIC 3800, Australia; 3. Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 4. State Key Laboratory of Toxicology and Medical Countermeasures, Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing 100850, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of vancomycin combined with polymyxin B on the viability of human renal tubular epithelial cells (HK2). **Methods** We developed and validated a physiologically based pharmacokinetic model (PBPK) of polymyxin B (PMB). Tissue distribution of vancomycin (VAN) and PMB in the renal tubule and kidney was predicted based on the PBPK model. The effects of VAN and/or PMB [low dose VAN group (0.5 mg/mL), high dose VAN group (2 mg/mL), PMB group (50 µg/mL), low dose VAN + PMB group, high dose VAN + PMB group] on the vitality of HK2 cells and mitochondrial superoxide production were detected by XTT assay. The production of mitochondrial superoxide in HK2 cells was

基金项目: 1. 国家科技重大专项项目(2017ZX09304017); 2. 国家科技重大专项项目(2018ZX0971103006)

***通信作者:** 韩美灵, E-mail: meiling.han@monash.edu; 林阳, E-mail: linyang3623@163.com

detected by MitoSox. **Results** The PBPK model of PMB in human was established and validated. The ratio of predicted PK parameters and the observed PK parameters was in the range of 0.8~1.2. It was predicted that the concentration of PMB in the kidney and renal tubules was higher than that in plasma, and the concentration in renal tubules was about 10 times higher than that in plasma. T_{max} of PMB in kidney and renal tubules were significantly delayed. The T_{max} in renal tubules was about 5.3 h, and the duration of concentration higher than 50 $\mu\text{g/mL}$ in renal tubules was 8.5 h. The results of cell viability assay showed that the inhibition rates of cell proliferation in low dose VAN group, high dose VAN group, PMB group, low dose VAN + PMB group, high dose VAN + PMB group were 1.73%, 4.77%, 10.34%, 10.54%, 11.76% after 8 h, and 1.95%, 7.46%, 11.27%, 11.55%, and 16.49% after 24 h, respectively. Among them, only the high dose VAN + PMB group produced statistically significant mitochondrial superoxide in HK2 cells. **Conclusion** The combination of VAN and PMB can increase the toxicity of renal tubules. In particular, high-dose VAN (2.0 mg/mL) + PMB (50 $\mu\text{g/mL}$) can promote the production of mitochondrial superoxide in cells.

【Key words】 physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model; vancomycin (VAN); polymyxin B (PMB); tissue distribution; nephrotoxicity

万古霉素(vancomycin, VAN)是治疗多药耐药革兰阳性细菌感染,特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的首选药物之一。多黏菌素B(polymyxin B, PMB)是对抗革兰阴性细菌的最后一道防线,广泛应用于多耐药革兰阴性细菌感染。多项体内外研究表明,万古霉素联合多黏菌素对革兰阴性菌有协同作用^[1-6]。一项群体药物代谢动力学(pharmacokinetic, PK)研究显示,75%多黏菌素B静脉注射患者同时接受了万古霉素输注^[7]。肾毒性是这2种抗菌药物共有的主要不良反应,限制了两者的联合使用。万古霉素相关肾毒性的发生率为5%~43%^[8],多黏菌素B急性肾损伤发生率高达50%~60%^[9-10]。万古霉素和多黏菌素B联合治疗是否会导致更严重的肾损伤尚未见报道。本课题组已经成功建立和验证了人体万古霉素的生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型^[11-12],本文采用GastroPlus™软件构建并验证多黏菌素B的生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型,并基于PBPK模型预测这2种药物在人体肾小管的浓度,分析药物对肾小管上皮细胞活力的影响,为2种药物的临床安全使用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

盐酸万古霉素、热灭活胎牛血清(FBS)、透析胎牛血清和四唑氮氢氧化物(XTT)细胞增殖检测试剂盒购

自Sigma-Aldrich公司(墨尔本,澳大利亚)。硫酸多黏菌素B购自BetaPharm公司(上海,中国)。Mito-SOX红色染料、Hoechst 33342购自Invitrogen公司(墨尔本,澳大利亚)。近端肾小管上皮细胞(HK-2)(ATCC, 美国)置于无角化细胞血清培养基(K-SFM)、牛脑垂体提取物(BPE)(0.05 mg/mL)和人重组表皮生长因子(EGF)(5 ng/mL)中培养。生长培养基的所有组成购自Invitrogen公司(墨尔本,澳大利亚)。

1.2 方法

1.2.1 多黏菌素B PBPK模型与验证 将多黏菌素B分子结构导入GastroPlus™软件Version 9.7 (Simulation-sPlus, Inc, Lancaster, CA, USA),根据内置ADMET模块模拟理化参数(logP: -4.08, Rbp: 0.89), K_p 值采用了Poulin的计算方法。因多黏菌素B为碱性多肽,属Extended Clearance Classification System(ECCS)分类中的第4类^[13],预测其主要通过肾脏清除,根据公式(1)计算多黏菌素B肾清除率,总清除率为肾清除率与肝清除率之和;按照公式(2)计算多黏菌素B分布体积 V_{ss} ;按照公式(3)计算多黏菌素B组织分配系数。假设该药在组织和血液中的分布是由膜渗透限速。

根据文献报道的受试者资料^[14],选择欧美人群的生理学与解剖学参数库,建立欧美重症监护的肺炎患者静脉滴注多黏菌素B的PBPK模型,最后应用多黏菌素B的浓度-时间实测值与PBPK模型进行比对。若峰浓度(C_{max})和药物暴露曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)的模

型预测值与实测值的比值 ≤ 2 倍,则认为拟合度良好,该预测模型可靠、有效^[15]。

$$Cl_{\text{Renal}} = f_{\text{up}} \times \text{GFR} \quad (1)$$

$$V_{\text{ss}} = V_p + V_e^* E: P + \sum V_t^* K_{p_t}^* (1 - ER_t) \quad (2)$$

$$K_{p_{\text{homogenous}}} =$$

$$\frac{\left[K \cdot (V_{\text{nl}} + 0.3 V_{\text{ph}}) \right] + \left[1 \times (V_{\text{wt}} + 0.7 V_{\text{ph}}) \right]}{\left[K \cdot (V_{\text{nlp}} + 0.3 V_{\text{php}}) \right] + \left[1 \times (V_{\text{wtp}} + 0.7 V_{\text{php}}) \right]} \cdot \frac{f_{u_p}}{f_{u_t}} \quad (3)$$

1.2.2 多黏菌素B PBPK模型验证,并预测单次给药后的肾脏、肾小管分布 应用另一篇文献^[7]报道的欧美人单次静脉滴注1.25 mg/kg多黏菌素B后血清药物浓度实测数据对上述PBPK模型进行验证。利用验证的多黏菌素B PBPK模型,预测多黏菌素B单次静脉滴注1.25 mg/kg在人体肾脏及肾小管组织中药物浓度-时间曲线。

1.2.3 预测万古霉素、多黏菌素B联合给药后肾小管浓度-时间曲线 利用已验证的PBPK模型,预测同时静脉滴注多黏菌素B(1.25 mg/kg)、万古霉素(500 mg)后,药物在人体肾小管的浓度-时间曲线;万古霉素延迟给药2 h后,药物在人体肾小管的浓度-时间曲线。

1.2.4 万古霉素和多黏菌素B作用肾小管上皮细胞(HK-2)活力检测 HK-2细胞($1.0 \times 10^5/\text{mL}$)100 μL 接种在96孔板,每组设3个平行孔,在37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 ,孵育24 h。然后处理细胞:溶剂对照组和不同药物处理组[万古霉素低剂量组(0.5 mg/mL)、万古霉素高剂量组(2 mg/mL)、多黏菌素B组(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、万古霉素低剂量+多黏菌素B组、万古霉素高剂量+多黏菌素B组]。孵育8或24 h后进行细胞活力检测,参照文献^[16]方法:每孔加入50 μL PMS-XTT溶液(XTT和PMS终浓度分别为125 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 和25 $\mu\text{mol}/\text{L}$,继续孵育4 h,用i-controlTM酶标仪(Tecan

Trading AG,瑞士)在450 nm波长处测定样品的吸光度OD值,计算细胞增殖抑制率=(1-实验孔OD值/对照孔OD值) $\times 100\%$ 。

1.2.5 细胞线粒体超氧化物检测 细胞线粒体超氧化物检测方法参照文献^[17],细胞的分组处理同细胞活力检测。HK2细胞孵育8 h后,加入5.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$ MitoSOX红色染料(Ex/Em 514/531 ~ 622nm)继续孵育45 min;用2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Hoechst 33342(Ex/Em 405/410 to 551nm)染核计数细胞数量。激光扫描显微镜LSM 780(卡尔蔡司,德国)采集图像。使用Image软件计算每个处理组的细胞平均荧光强度。相同条件下每组分析3个孔,平均每个孔至少分析75个细胞。

1.3 统计分析方法

所有的实验都至少进行了3次重复,结果以平均值 \pm 标准偏差表示。单因素方差分析(ANOVA)两组比较时,采用双尾Student's t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多黏菌素B PBPK模型建立与验证

基于文献^[14]数据建立的多黏菌素B PBPK模型,单次静脉滴注1.0 mg/kg后血浆药-时曲线与实测值数据点与模型预测值拟合较好($r^2 = 0.824$)(图1)。模型预测的PK参数值与实测PK参数比值均在0.8~1.2范围内。用另一项多黏菌素B研究^[7]的实测数据验证该PBPK模型,多黏菌素B PBPK模型预测药-时曲线与实测数据点拟合较好(图2, $r^2 = 0.832$),PK参数预测值和实测值的比值亦均在0.8~1.2范围内(表1),表明所建多黏菌素B PBPK模型可靠。

2.2 多黏菌素B PBPK模型预测后肾脏、肾小管组织分布

基于上述多黏菌素B PBPK模型,预测单次多黏

表1 单剂量静脉滴注多黏菌素B后PBPK模拟的药物代谢动力学参数与实测参数的比较

PK参数	建模:给药1 mg/kg			验证:给药1.25 mg/kg		
	预测值	实测值	倍数	预测值	实测值	倍数
C_{max} (mg/L)	6.18	7.70	0.80	7.82	7.88	0.99
T_{max} (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
$\text{AUC}_{0-\text{ini}}$ ($\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$)	54.3	58.8	0.92	63.7	55.8	1.14

菌素B静脉滴注给药后在人体肾脏、肾小管组织中的药-时曲线(图2)显示,多黏菌素B在肾脏和肾小管中浓度均高于血清浓度,肾小管中药物浓度约为血浆中10倍,与之前报道的动物实验结论相似^[18]。多黏菌素B静脉滴注(1.25 mg/kg)给药后,肾脏、肾小管中药物达峰时间明显滞后于血浆,肾小管中达峰时间约为5.3 h。

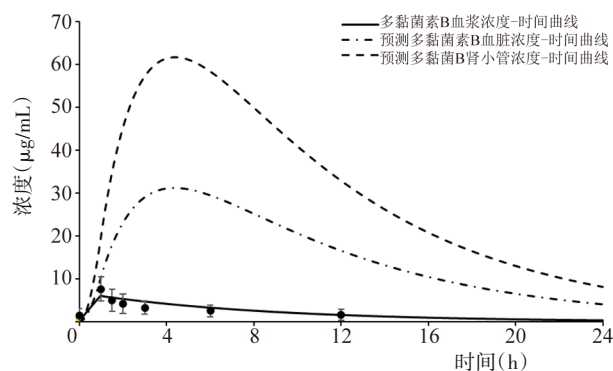


图1 静滴多黏菌素B 1.0 mg/kg的血浆药时曲线及PBPK模型预测药物在肾脏、肾小管的药时曲线。

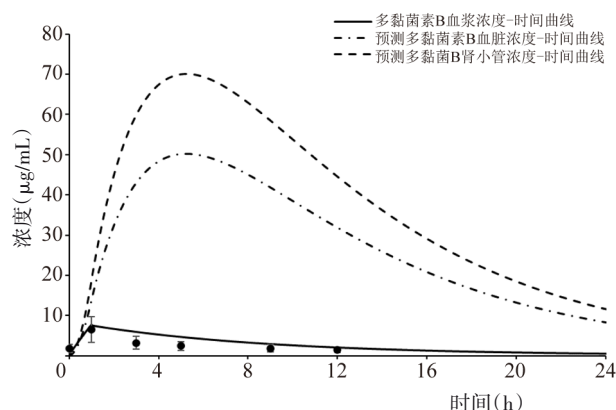


图2 静滴多黏菌素B 1.25 mg/kg的血浆药时曲线及PBPK模型预测药物在肾脏、肾小管的药时曲线。

2.3 预测万古霉素、多黏菌素B联合给药后的肾小管浓度-时间曲线

PBPK模型预测显示(图3),当万古霉素500 mg与多黏菌素1.25 mg/kg同时给药时:万古霉素静脉滴注1 h后在肾小管达到峰浓度(近2 mg/mL),随后迅速降低;多黏菌素B静脉滴注后在肾小管的达峰时间约为给药后5.3 h,浓度高于50 μg/mL的时间范围为给药后2.3~10.8 h。万古霉素的峰值恰好能避开多黏菌素B高于50 μg/mL的浓度范围,且两药重叠

的持续时间比较短。如果万古霉素延迟2 h给药,两药会重叠于多黏菌素B高于50 μg/mL的浓度范围。

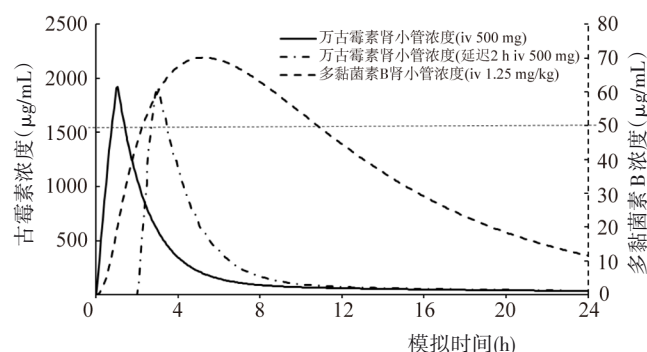


图3 预测单次静脉滴注给药后多黏菌素B和万古霉素分别在肾小管的药时曲线

2.4 多黏菌素B和万古霉素单药或联合作用对HK2细胞活力的影响

为研究多黏菌素B和万古霉素单药或联合作用对HK2细胞活力的影响,我们用XTT法检测溶剂对照、万古霉素低剂量组、万古霉素高剂量组、多黏菌素B组、万古霉素低剂量+多黏菌素B组、万古霉素高剂量+多黏菌素B组各组对HK2细胞作用后的活力。结果表明,与溶剂对照组比较,以上各组药物均使HK2细胞活力不同程度降低,8 h后细胞增殖抑制率分别为:1.73%、4.77%、10.33%、10.53%和11.76%、24 h后细胞增殖抑制率分别为:1.95%、7.46%、11.27%、11.55%和16.49%。联合用药组的HK2细胞毒性明显高于单药治疗。

2.5 多黏菌素B和万古霉素单药或联合用药对HK2细胞线粒体氧化应激的影响

氧化应激是线粒体凋亡过程中应激的重要指标^[19]。为研究多黏菌素B和万古霉素单药或联合作用对HK2细胞线粒体氧化应激的影响,课题组检测了溶剂对照、万古霉素低剂量组、万古霉素高剂量组、多黏菌素B组、万古霉素低剂量+多黏菌素B组、万古霉素高剂量+多黏菌素B组HK2细胞8 h后线粒体活性氧的产生。结果显示,与溶剂对照组比较,只有万古霉素高剂量+多黏菌素B组HK2细胞产生的线粒体超氧化物显增多($P < 0.05$),其他各组均未产生有统计意义的线粒体超氧化物。

3 讨论

近年来,随着定量药理学建模与模拟技术的发展,成功的PBPK模型可以很好地预测药物的组织分布特征,为药物安全性评价提供准确的毒性靶区浓度^[20-21],弥补了传统药物毒性评价方法的缺陷,具有重要意义。万古霉素和多黏菌素B分别是对抗G⁺菌和G⁻菌感染的主要药物,临床需要联合使用的情况比较多。由于两者均具有肾小管毒性,临床医生对两药合用存有安全性顾虑,从而限制了该治疗组合的临床应用。本研究基于两种药物的PBPK模型,分别预测其在肾脏及肾小管的浓度-时间曲线,进而研究两药单用或联合用药对肾小管上皮细胞活性的影响,为两种抗菌药的临床安全使用提供指导依据。

在前期研究^[12]中,课题组建立并验证了万古霉素的PBPK模型,模拟了万古霉素在人体肾脏和肾小管的PK曲线。发现万古霉素在肾小管中药物浓度约为血清中40~50倍,静滴1 h后在肾小管达到峰浓度(近2 mg/mL),随后迅速降低^[12]。

本研究基于文献数据建立并验证多黏菌素B的PBPK模型,预测临床剂量1.25 mg/kg给药后,肾脏和肾小管中多黏菌素B浓度均高于血浆浓度,肾小管药物峰浓度约为血浆中的10倍,且肾脏和肾小管中药物达峰时间明显滞后于血浆,肾小管中达峰时间约为5.3 h。而肾小管中浓度高于50 µg/mL的起始时间分别为2.3和10.8 h。该结果与动物实验报道^[18]基本一致(多黏菌素B在大鼠肾脏组织分布最高,3 h时约是血清浓度的7.45倍,6 h时为19.6倍)。组织切片也显示药物在肾脏(特别是近端小管细胞)高度累积。但是,多黏菌素B的大鼠尿液48 h回收率不足5%,提示其可能主要通过非肾途径清除。细胞实验表明多黏菌素B能够被肾小管上皮细胞大量摄入^[22]。结合课题组的模拟结果,推测多黏菌素B起初主要经肾小球滤过到原尿中,被肾小管上皮细胞大量重吸收后,又通过基底膜进入肾静脉回流进血液循环,最后经非肾途径清除。因此,课题组采用肾脏清除模式建立多黏菌素B PBPK模型,预测其在肾脏、肾小管的分布特征,与前期研究的报道在原则上是一致的。

为了考察万古霉素和多黏菌素B联合用药时的

安全性,课题组利用已验证的PBPK模型分别模拟静脉滴注临床剂量的万古霉素(500 mg)与多黏菌素(1.25 mg/kg)在肾小管的药时曲线,设计并考察了万古霉素(0.5和2.0 mg/mL)和多黏菌素B(50 µg/mL)单药或联合用药对肾小管上皮细胞活力的影响。研究发现,各组药物均使HK2细胞活力不同程度降低,联合用药的细胞毒性明显高于单药。万古霉素高剂量与多黏菌素B的联合用药组可使HK2细胞产生有统计学意义的线粒体超氧化物,可能进而导致细胞凋亡。

总之,万古霉素与多黏菌素B的联合使用可增加肾小管毒性,但可通过调整给药时间,使万古霉素的峰值避开多黏菌素B高于50 µg/mL的浓度范围,从而使其肾小管毒性增加的几率降低。值得指出的是,由于中国人群PK数据的缺乏,该模型对于中国人群的适用性尚需进一步验证;基于PBPK模拟的给药方案是否准确可靠,尚无法经人体验证。但本研究在PBPK模型基础上综合考虑药物在靶器官分布特征,对2个具有肾小管毒性药物联合用药进行细胞毒性评估,为药物临床安全性的精准评估提供新思路。

【参考文献】

- [1] Ceccarelli G, Oliva A, d'Ettorre G, et al. The role of vancomycin in addition with colistin and meropenem against colistin-sensitive multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* causing severe infections in a Paediatric Intensive Care Unit [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 393.
- [2] Vidaillac C, Benichou L, Duval R E. In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56 (9): 4856-4861.
- [3] Bae S, Kim M C, Park S J, et al. In Vitro synergistic activity of antimicrobial agents in combination against clinical isolates of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(11): 6774-6779.
- [4] Gordon N C, Png K, Wareham D W. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54: 5316-5322.
- [5] O'Hara J A, Ambe L A, Casella L G, et al. Activities of vancomycin-containing regimens against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57: 2103-2108.
- [6] Hornsey M, Wareham D W. In vivo efficacy of glycopeptide-colistin combination therapies in a *Galleria mellonella* model of *Acinetobacter baumannii* infection [J]. Antimicrob Agents

- Chemother, 2011, 55: 3534–3537.
- [7] Sandri A M, Landersdorfer C B, Jacob J, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Polymyxin B in Critically Ill Patients: implications for selection of dosage regimens [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57: 524–531.
- [8] Nation R L, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59: 88–94.
- [9] Kelesidis T, Falagas M E. The safety of polymyxin antibiotics [J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14: 1687–1701.
- [10] Imai S, Yamada T, Kasashi K, et al. Construction of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity to be used at the time of initial therapeutic drug monitoring: A data mining analysis using a decision tree model [J]. J Eval Clin Pract, 2019, 25(1): 163–170.
- [11] 杜海燕, 陈涛, 张文鹏, 等. 万古霉素健康人体生理药动学模型建立及其组织分布特征预测 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(3): 201–207.
- [12] Du H Y, Li Z, Yang Y, et al. New insights into the vancomycin-induced nephrotoxicity using in vitro metabolomics combined with physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. J Appl Toxicol, 2020, 40(7): 897–907.
- [13] Varma M V, Steyn S J, Allerton C, et al. Predicting clearance mechanism in drug discovery: extended clearance classification system (ECCS) [J]. Pharm Res, 2015, 32: 3785–3802.
- [14] Zavascki A P, Goldani L Z, Cao G, et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(10): 1298–304.
- [15] Li G F, Wang K, Chen R, et al. Simulation of the pharmacokinetics of bisoprolol in healthy adults and patients with impaired renal function using whole-body physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(11): 1359–1371.
- [16] Tang S N, Fu J, Shankar S, et al. EGCG enhances the therapeutic potential of gemcitabine and CP690550 by inhibiting STAT3 signaling pathway in human pancreatic cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31067.
- [17] Azad M A K, Sivanesan S, Wang J, et al. Methionine ameliorates polymyxin induced nephrotoxicity by attenuating cellular oxidative stress [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(1): 1254–1257.
- [18] Manchandani P, Zhou J, Ledesma K R, et al. Characterization of polymyxin B biodistribution and disposition in an animal model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(2): 1029–1034.
- [19] Karbowski M, Youle R J. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis [J]. Cell Death Differ, 2003, 10: 870–880.
- [20] Madden J C, Pawar G, Cronin M T D, et al. In silico resources to assist in the development and evaluation of physiologically-based kinetic models [J]. Computational Toxicol, 2019, 11: 33–49.
- [21] Wambaugh J F, Hughes M F, Ring C L, et al. Evaluating in vitro to vivo extrapolation of toxicokinetics [J]. Toxicol Sci, 2018, 163(1): 152–169.
- [22] Azad M A, Roberts K D, Yu H H, et al. Significant accumulation of polymyxin in single renal tubular cells: a medicinal chemistry and triple correlative microscopy approach [J]. Anal Chem, 2015, 87(3): 1590–1595.

收稿日期: 2020-07-01

本文编辑: 杨昕